



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : Attorney Docket No. 2006_1191A
Shu KOBAYASHI : Confirmation No. 9413
Serial No. 10/587,078 : [Group Art Unit 1621
Filed October 20, 2006 : Examiner P. Nazario Gonzalez]
METHOD OF ENANTIOSELECTIVE : Mail Stop ISSUE FEE
NUCLEOPHILIC ADDITION REACTION OF
ENAMIDE TO CARBONYL GROUP AND
SYNTHESIS METHOD OF OPTICALLY
ACTIVE α -HYDROXY- γ -KETO ACID
ESTER AND HYDROXYDIKETONE

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
ACCOUNT NO. 23-0975.

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant in the above-entitled application hereby claims the date of priority under the International Convention of Japanese Patent Application No. 2004-016408, filed January 23, 2004, and Japanese Patent Application No. 2004-249251, filed August 27, 2004, as acknowledged in the Declaration of this application.

Certified copies of said Japanese Patent Applications are submitted herewith.

Respectfully submitted,

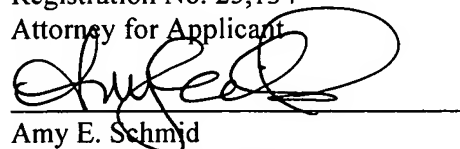
Shu KOBAYASHI

For:



Michael R. Davis
Registration No. 25,134
Attorney for Applicant

By:



Amy E. Schmid
Registration No. 55,965
Attorney for Applicant

MRD/pth
Washington, D.C. 2006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
July 16, 2008

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 8 月 2 7 日
Date of Application:

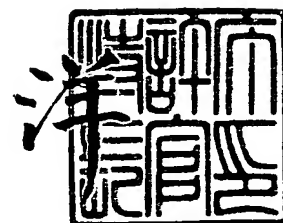
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 2 4 9 2 5 1
Application Number:
ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 2 4 9 2 5 1]

願 人 独立行政法人科学技術振興機構
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 NP04331-NT
【提出日】 平成16年 8月27日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07B 43/00
C07B 41/06
C07B 53/00

【発明者】
【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2 - 1 9
【氏名】 小林 修
【特許出願人】
【識別番号】 503360115
【氏名又は名称】 独立行政法人科学技術振興機構
【代理人】
【識別番号】 100093230
【弁理士】
【氏名又は名称】 西澤 利夫
【電話番号】 03-5778-0201
【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2004- 16408
【出願日】 平成16年 1月23日
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 009911
【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0316415

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

アルデヒド化合物のアルデヒド基 ($-CHO$) へのヒドロキシル基 ($-OH$) 生成をと
もなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させる
ことを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

【請求項 2】

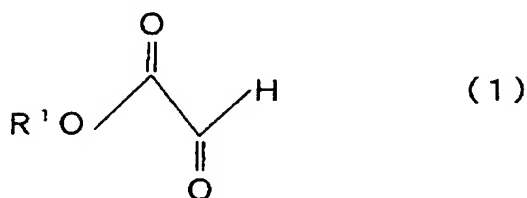
キラル銅触媒は、有機酸または無機酸の塩もしくはこの塩の錯体または複合体である銅化合物とキラルジアミン配位子とにより構成されていることを特徴とする請求項1のエナシオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

【請求項 3】

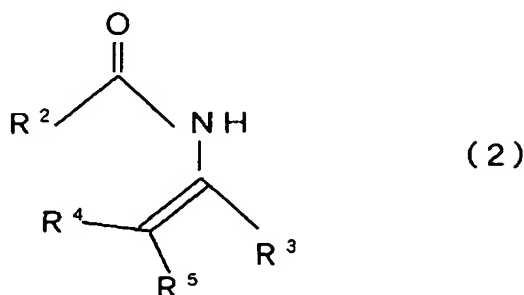
キラルジアミン配位子は、エチレンジアミン構造をその一部に有することを特徴とする請求項2のエナント選択的なエナミドの求核付加反応方法。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれかのエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法であって、アルデヒド化合物は、次式 (1)



(式中のR¹は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表わされるグリオキシル酸エステルであり、エナミド化合物は、次式(2)

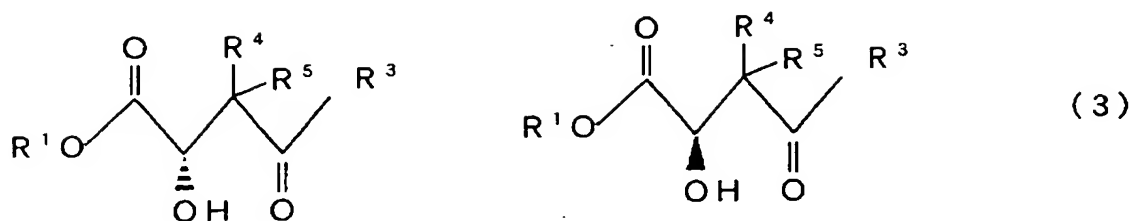


(式中のR²は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R⁴およびR⁵は、各々、同一または別異に、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、少なくとも一方は水素原子であることを示す。また、R³は、R⁴またはR⁵と結合して環を形成していてもよい。)で表わされるものとすることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

【請求項 5】

請求項 4 の求核付加反応後に酸処理することにより次式 (3)

【化3】

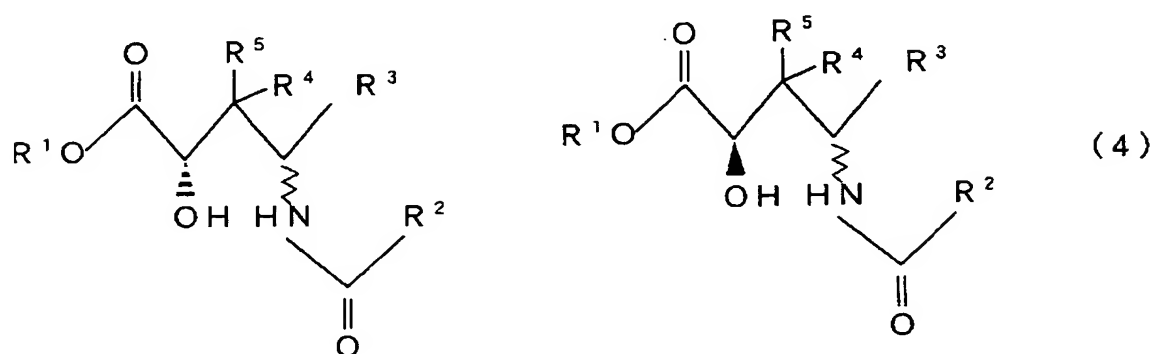


(式中の R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は各々前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステルの合成方法。

【請求項6】

請求項4の求核付加反応後に還元処理することにより次(4)

【化4】

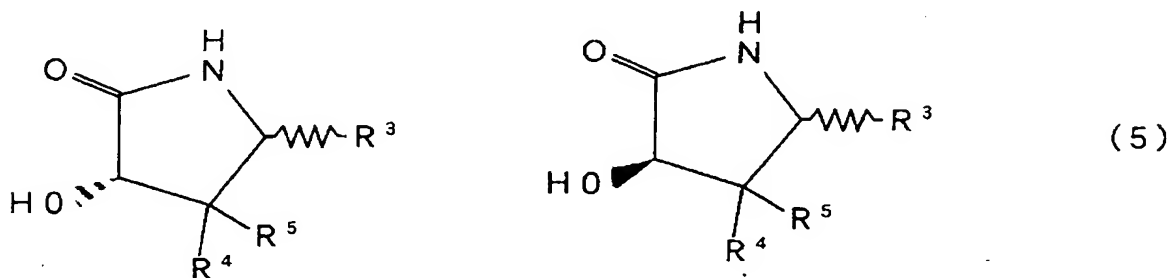


(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は各々前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸エステルの合成方法。

【請求項7】

請求項6の方法により合成された光学活性な α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸エステルの γ -アミノ基上の置換基(R^2CO-)を除去した後に環化反応させて、次式(5)

【化5】

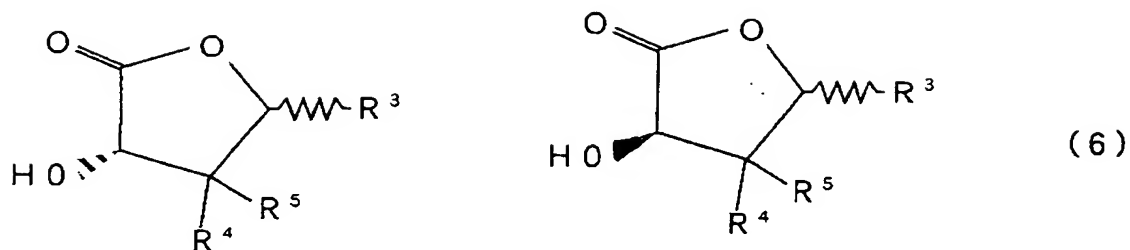


(式中の R^3 、 R^4 および R^5 は前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ラクタム類の合成方法。

【請求項8】

請求項5の方法により合成された光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステルを還元反応させ、続いて環化反応させて、次式(6)

【化 6】



(式中の R^3 、 R^4 および R^5 は各々前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ラクトン類の合成方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】エナンチオ選択的なエナミドのアルデヒド基への求核付加反応方法と光学活性 α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステルの合成方法

【技術分野】

【0001】

この出願の発明は、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、光学活性化合物の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なエナミドのアルデヒド基への求核付加反応方法と、これを応用した光学活性 α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステル等の合成方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来よりアルデヒド化合物のアルデヒド基やアルデヒド化合物より誘導されたイミン化合物のイミノ基への求核付加反応方法が検討されているが、近年では、医薬、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体としてのアミノ酸誘導體やヒドロキシルカルボン酸等を効率的に、さらには不斉合成するための手段としてこの求核付加反応が注目されている。

【0003】

この出願の発明者らは、このような状況において、ポリマー担持触媒を用いてのN-アシルイミノエステル化合物への求核付加反応によるN-アシル化アミノ酸誘導體の合成方法（非特許文献1）を開発し、さらには、キラル銅触媒を用いてのこれらのエナンチオ選択的合成方法（非特許文献2-3）をすでに報告している。

【非特許文献1】journal of Combinatorial Chemistry, 2001, Vol.3, No.5, 401-403

【非特許文献2】Org. Lett. Vol.4, No.1, 2002, 143-145

【非特許文献3】J. AM. CHEM. SOC., Vol. 125, No.9, 2003, 2507-2515

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、これまでの発明者らによる検討による求核付加反応においては、求核反応剤としては、エステルあるいはチオエステル化合物より誘導されたシリルエノールエーテル、そしてアルキルビニルエーテルに限られており、求核付加反応の適用対象とその応用がどうしても制約されていた。

【0005】

そこで、この出願の発明は、以上のような事情から、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、 α -ヒドロキシ- γ -ケト酸化合物、 α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸化合物等の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なアルデヒド化合物への求核付加反応方法を提供し、さらには、これを応用した α -ヒドロキシ- γ -ケト酸化合物等の新しい合成方法を提供することを課題としている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、アルデヒド化合物のアルデヒド基（-CHO）へのヒドロキシル基（-OH）生成をともなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を提供する。

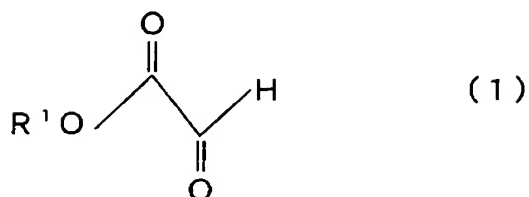
【0007】

そして、この出願の発明は、上記方法について、第2には、キラル銅触媒は、有機酸または無機酸の塩もしくはこの塩の錯体または複合体である銅化合物とキラルジアミン配位子とにより構成されていることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を、第3には、キラルジアミン配位子は、エチレンジアミン構造をその一部に有することを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を提供する。

また、この出願の発明は、第4には、以上の方法において、アルデヒド化合物は、次式(1)

【0008】

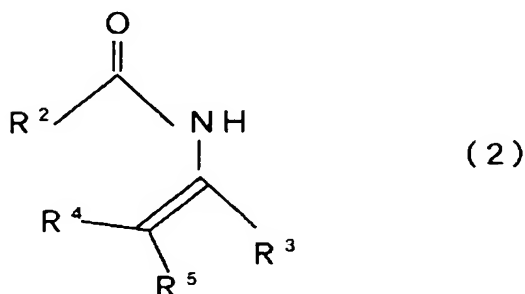
【化1】



(式中のR¹は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表わされるグリオキシル酸エステルであり、エナミド化合物は、次式(2)

【0009】

【化2】



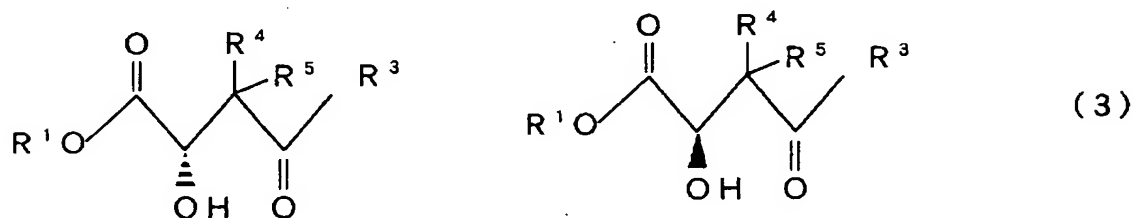
(式中のR²は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R⁴およびR⁵は、各々、同一または別異に、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、少くとも一方は水素原子であることを示す。またR³は、R⁴またはR⁵と結合して環を形成していてもよい。)で表わされるものとすることを特徴とする方法を提供する。

【0010】

第5には、この出願の発明は、上記の求核付加反応後に酸処理することにより次式(3)

【0011】

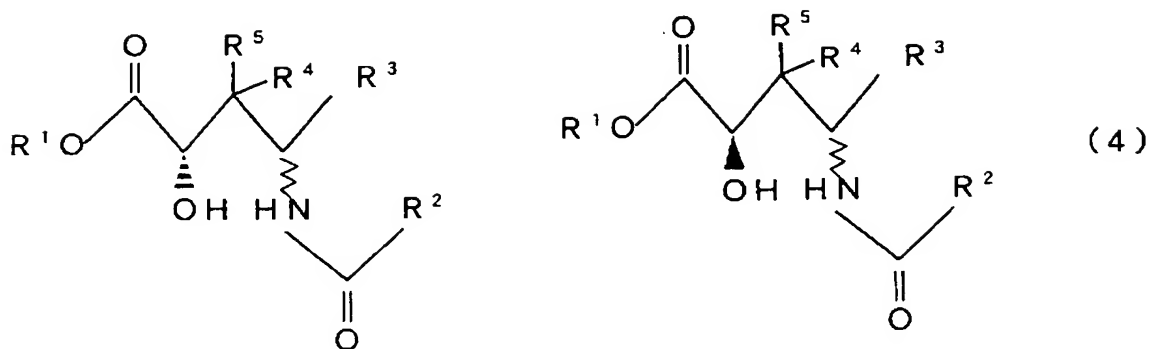
【化3】



(式中のR¹、R³、R⁴およびR⁵は各々前記のものを示す)の少くともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性なα-ヒドロキシ-γ-ケト酸エステルの合成方法を提供し、第6には、上記の求核付加反応後に還元処理することにより次(4)

【0012】

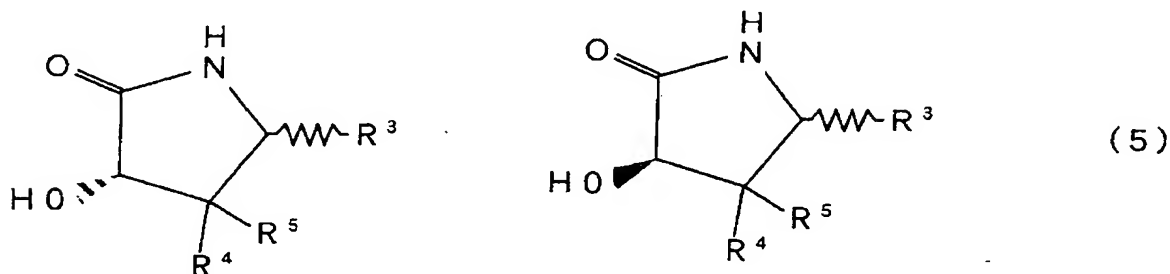
【化4】



(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は各々前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸エステルの合成方法を提供し、さらに第7には、合成された光学活性な α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸エステルの γ -アミナ基上の置換基(R^2CO-)を除去した後に環化反応させて、次式(5)

【0013】

【化5】



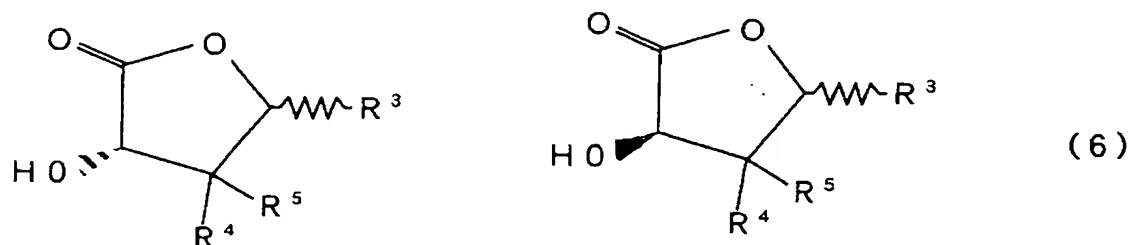
(式中の R^3 、 R^4 および R^5 は前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ラクタム類の合成方法を提供する。

【0014】

またさらに、第8には、上記第5の発明により合成された光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステルを還元反応させ、続いて環化反応させて、次式(6)

【0015】

【化6】



(式中の R^3 、 R^4 および R^5 は各々前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させる光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ラクトン類の合成方法を提供する。

【発明の効果】

【0016】

この出願の発明によれば、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、光学活性 α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステル、光学活性 α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸エステル等の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なアル

デヒド基への求核付加反応方法が提供される。そして、この出願の発明によれば、高立体選択的な反応も可能とされ、特に、 α -1置換のエンカルバメートの場合には、高いジアステレオ選択性とエナンチオ選択性が実現されることになる。さらには、光学活性な γ -ラクタムや γ -ラクトン類の新しい合成方法が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

この出願の発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0018】

この出願の発明のアルデヒド基へのエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法では、触媒としてキラル銅触媒が用いられる。この場合のキラル銅触媒としては、銅原子をその構成に欠かせないものとして、かつキラルな有機分子の構造を付加している各種のものが考慮される。一般的には、銅化合物とキラル有機化合物とにより構成されるものとするが、より实际的に、反応収率やエナンチオ選択性の観点からは、銅化合物とキラルジアミン配位子化合物とにより構成されたものとするのが好適に考慮される。

【0019】

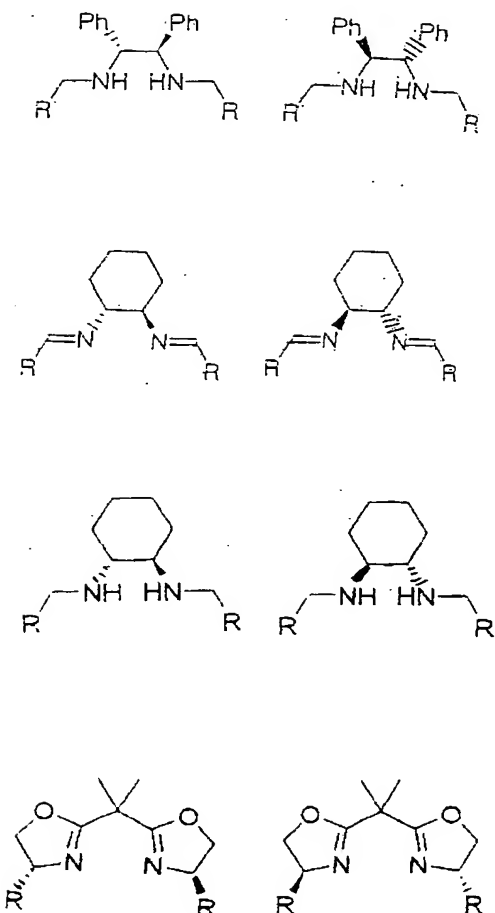
銅化合物としては、1価または2価の銅の化合物として塩、錯塩、有機金属化合物等の各種のものから選択されてよいが、なかでも、有機酸または無機酸との塩、もしくはこの塩との錯体や有機複合体が好適なものとして挙げられる。なかでも、強酸との塩、たとえば、(パー)フルオロアルキルスルホン酸や過塩素酸、硫酸等の塩、それらの錯体や有機複合体が好ましいものとして例示される。たとえば $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 CuClO_4 、 $\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ 等である。

【0020】

一方のキラルジアミン配位子としては、分子構造中にエチレンジアミン構造をその一部として有するものが好適に用いられる。この場合のアミノ基はイミン結合を有していてもよい。たとえば代表的なものとして次式のうちの各種のものが例示される。

【0021】

【化7】



ここで、式中のRは、置換を有していてもよい炭化水素基を示し、この炭化水素基は、鎖状、環状のうちの各種のものでよく、置換基としても、ハロゲン原子をはじめ、アルキル基等の炭化水素基やアルコキシ基等を有していてもよい。また、上記式中のPh（フェニル基）、そしてシクロヘキシル基においても置換基を有していてもよい。

【0022】

この出願の発明における以上のようなキラル銅触媒については、あらかじめ銅化合物とキラル有機分子とから錯体を調製して触媒として用いてもよいし、あるいは反応系において銅化合物とキラル有機分子とを混合して使用するようにしてもよい。触媒としての使用割合については、銅化合物もしくは銅化合物とキラル有機分子との錯体として、アルデヒド化合物に対し、通常、0.5～30モル%程度の割合とすることが考慮される。

【0023】

反応に用いるアルデヒド化合物は、この出願の発明の求核付加反応を阻害しない限り、置換基を有していてもよい脂肪族、脂環式、芳香族、あるいは複素環式のアルデヒド化合物等の各種の構造のものでよい。たとえばこのようなアルデヒド化合物としては、前記式(1)として示される、グリオキシル酸エステルが例として挙げられる。このものはエステル結合部を有しており、式中の符号R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基である。たとえば、鎖状または脂環状の炭化水素基、芳香族の炭化水素基、そしてこれらの組合わせとしての各種の炭化水素基であってよい。置換基としても、求核付加反応を阻害しない限り、アルキル基等の炭化水素基やアルコキシ基、スルフィド基、シアノ基、ニトロ基、エステル基等の各種のものを適宜に有していてもよい。

【0024】

一方のエナミド化合物は、たとえば代表的には前記の式(2)として示すことができる

。その特徴としては、アミド結合もしくはカーバメート結合を有していることである。式中の符号については、 R^2 は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^3 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^4 および R^5 は、各々、同一または別異に、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、少くとも一方は水素原子であることを示している。

【0025】

炭化水素基としては、上記と同様に、脂肪族、脂環式、あるいは芳香族のうちの各種のものであってよく、置換基としても、アルキル基等の炭化水素基、ハロゲン原子、アルコキシ基、スルフィド基、シアノ基、ニトロ基、エステル基等の各種のものが適宜に考慮される。

【0026】

また、符号 R^2 については、 $-OEt$ 、 $-OBu$ 、 $-OBn$ 等の酸素原子を介して結合する炭化水素基が好適なものとして例示される。 R^3 については、フェニル基、ナフチル基、それらのハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等の置換基を有するものが好適なものとして例示される。

【0027】

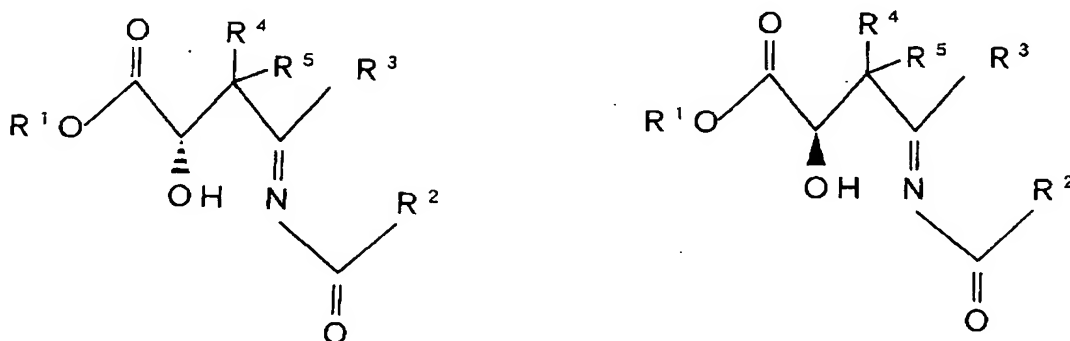
グリオキシル酸エステルのアルデヒド基 ($-CHO$) へのエナミド化合物の求核付加反応には、適宜な有機溶媒、たとえばハロゲン化炭化水素、アセトニトリル等のニトリル類、THF等のエーテル類等を用いてもよく、反応温度は、 $-20^{\circ}C \sim 40^{\circ}C$ 程度の範囲が適宜に採用される。雰囲気は大気中もしくは不活性雰囲気とすることができるアルデヒド化合物とエナミド化合物との使用割合については、モル比として0.1~10程度の範囲で適宜とすることができる。

【0028】

エナミド化合物の求核付加反応においては、たとえば前記の式(1)のグリオキシル酸エステルと式(2)のエナミド化合物との反応を例に説明すると、次式

【0029】

【化8】



の少くともいずれかで表わされる光学活性な α -ヒドロキシ- γ -イミノ酸エステルがエナンチオ選択的に生成されることになる。そして、特に、エナミド化合物の一種としてエンカルバメート(enecarbamate)を用いる場合には、高い立体選択性も実現されることになる。たとえば、より好適にはこのような効果は α -置換のエンカルバメートの場合に顕著である。 Z -体からは syn -付加物が、 E -体からは $anti$ -付加物が高いジアステレオ選択性と高いエナンチオ選択性で得られる。上記のイミノ酸エステル化合物を単離することなしに、または単離して、酸処理、たとえば HCl 、 HBr 等の水溶液による酸処理を施すことにより、前記式(3)で表わされる光学活性な α -ヒドロキシ- γ -イミノ酸エステルを高い収率で、しかも優れたエナンチオ選択性で取得することができる。

【0030】

また、他方で、酸処理ではなく、還元処理を施すことにより、前記式(4)で表わされ

る光学活性な α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸エステルを同様に高い収率で、しかも優れたエナンチオ選択性で取得することができる。この場合の還元処理は、たとえば、 $\text{Et}_2\text{BOMe}-\text{NaBH}_4$ 等のホウ素還元剤化合物や他の金属水素化物または金属水素錯化合物を用いることができる。そして、生成された光学活性な α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸エステルは、 γ -アミノ基上のアシル基を除去(脱保護)することにより環化反応させて、前記の式(5)で表わされる光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ラクタム類に良好に転換することができる。たとえば、アシル基がベンジルオキシカルボニル基の場合には接触水素還元により脱保護-環化反応させることができる。

【0031】

また、この出願の発明においては、前記のとりの光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステルを還元反応させ、続いて環化反応させることにより、前記式(6)で表わされる光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ラクトン類を合成することも可能とされる。

【0032】

そこで以下に実施例を示し、さらに詳しく説明する。

【0033】

もちろん以下の例によって発明が限定されることはない。

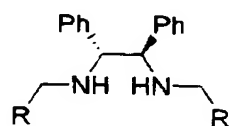
【実施例】

【0034】

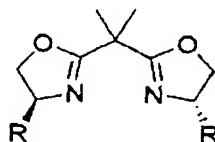
実施例においては、特に明記している場合以外には、キラルジアミン配位子(ligand)の符号は次のものを示している。

【0035】

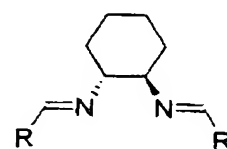
【化9】



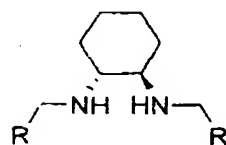
- 3a: R = 1-nap
 3b: R = (3,5- ^tBu)₂-Ph
 3c: R = ^tBu
 3d: R = Ph
 3e: R = (o-F)-Ph
 3f: R = (o-OMe)-Ph



- 3g: R = Ph
 3h: R = ^tBu



- 3i: R = Ph
 3j: R = 1-nap
 3k: R = 2-nap
 3l: R = (3,5-di ^tBu)-C₆H₃
 3m: R = o-Tol
 3n: R = m-Tol
 3o: R = p-Tol
 3p: R = p-Et-C₆H₄
 3q: R = p- ^iPr -C₆H₄
 3r: R = p-F-C₆H₄
 3s: R = p-Cl-C₆H₄
 3t: R = p-Br-C₆H₄



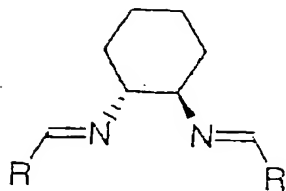
- 3v: R = Ph
 3w: R = 2-nap
 3x: R = (3,5- ^tBu)₂-Ph

<実施例1>

次式において、Rが4-BrC₆H₄であるキラルジアミン配位子(9.9mg、0.022mmol)のCH₂Cl₂(1.5ml)の溶液を、CuClO₄·4CH₃CN(6.5mg、0.020mmol)にアルゴン雰囲気下に加え、優れた黄色溶液を8時間以上攪拌し、0℃に冷却した。

【0036】

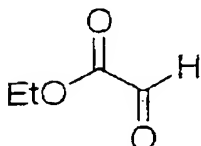
【化10】



次いで、この混合溶液に、次式

【0037】

【化11】



で表わされるエチルグリオキシレート (100 μ l、0.40 mmol) の CH_2Cl_2 (0.8 ml) 溶液を添加し、さらに表1に示した式(2)のエナミド(enamide) (0.20 mmol) の CH_2Cl_2 (0.8 ml) 溶液を加えた。

【0038】

反応混合液を0℃の温度で1時間攪拌し、 NaHCO_3 飽和水溶液を加えて反応を停止させた。その後、反応混合液を室温とし、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を洗浄、乾燥した。

【0039】

溶媒を蒸発させた後に、残渣をEtOH (3.0 ml) に溶解し、48% HBr水溶液 (0.3 ml) を加え、室温において1.5分間攪拌した。

【0040】

反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を洗浄、乾燥し、溶媒を蒸発させて粗生成物を得た。このものはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0041】

表1にはエナミドの種類に応じた反応収率とee (%)を示した。なおee (%)は、HPLC分析により決定した。

【0042】

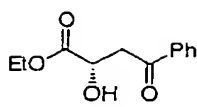
【表1】

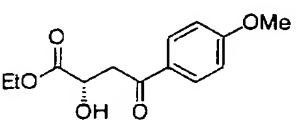
No.	R^2	R^3	R^4, R^5	収率 (%)	ee (%)
1-1	BnO	Ph	H, H	93	97
1-2	BnO	4-MeO-Ph	H, H	94	93
1-3	BnO	4-Cl-Ph	H, H	97	97
1-4	BnO	4-Me-Ph	H, H	定量	96
1-5	BnO	2-ナフチル	H, H	91	96

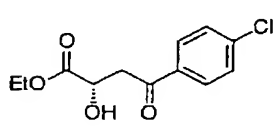
No. 1-1~1-5の場合の生成物についての同定値を次に示した。

【 0 0 4 3 】

【表 2】

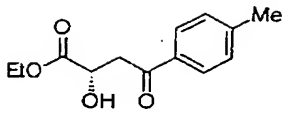

(2S)-2-Hydroxy-4-oxo-4-phenyl-butyric acid ethyl ester: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.29 (brs, 1H), 3.44 (dd, 1H, J = 6.1, 17.6 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 3.9, 17.6 Hz), 4.25 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.61-4.67 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 14.0, 42.1, 61.8, 67.1, 128.1, 128.6, 133.5, 136.4, 173.7, 197.5. IR (neat) 3475, 3063, 2983, 1737, 1687, 1597, 1580, 1449, 1368, 1213, 1098, 1045, 860, 759, 690, 582, 499 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 223.0970. Found 223.0972.; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.5 mL/min : t_R = 19.9 min (S), t_R = 22.2 min (R).

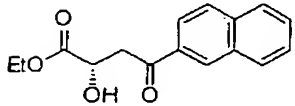

(2S)-2-Hydroxy-4-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-butyric acid ethyl ester: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.41 (dd, 1H, J = 5.9, 17.4 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 4.0, 17.4 Hz), 3.48 (brd, 1H, J = 6.8 Hz), 3.87 (s, 3H), 4.26 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.90-7.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 14.0, 41.7, 55.4, 61.7, 67.3, 113.8, 129.5, 130.4, 163.8, 173.8, 196.1. IR (neat) 3483, 2979, 2841, 1739, 1677, 1600, 1575, 1512, 1465, 1421, 1368, 1265, 1172, 1099, 1027, 988, 895, 834, 737, 579 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 253.1076. Found 253.1097.; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.4 mL/min : t_R = 43.1 min (S), t_R = 45.7 min (R).


(2S)-4-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-4-oxo-butyric acid ethyl ester: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 6.1, 17.3 Hz), 3.49 (dd, 1H, J = 3.9, 17.3 Hz), 3.41-3.47 (brd, 1H), 4.26 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.62-4.70 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 14.1, 42.2, 62.0, 67.1, 129.0, 129.6, 134.8, 140.1, 173.7, 196.3. IR (neat) 3480, 2982, 1739, 1684, 1590, 1573, 1402, 1213, 1093, 1045, 820, 531 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 257.0580. Found 257.0584.; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.5 mL/min : t_R = 24.2 min (S), t_R = 26.5 min (R).

【 0 0 4 4 】

【表 3】


(2S)-2-Hydroxy-4-oxo-4-p-tolyl-butyric acid ethyl ester: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.41 (s, 3H), 3.44 (dd, 1H, J = 5.9, 17.4 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 4.0, 17.4 Hz), 3.45-3.55 (brs, 1H), 4.26 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.66 (dt, 1H, J = 4.2, 5.5 Hz), 7.26 (apparent d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.85 (apparent d, 2H, J = 8.2 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 14.0, 21.6, 42.0, 61.7, 67.2, 128.2, 129.3, 133.9, 144.4, 173.7, 197.1. IR (neat) 3483, 2981, 1742, 1682, 1606, 1405, 1365, 1212, 1098, 1044, 813, 578 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 237.1127. Found 237.1120.; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.3 mL/min : t_R = 36.1 min (S), t_R = 38.2 min (R).


(2S)-2-Hydroxy-4-naphthalen-2-yl-4-oxo-butyric acid ethyl ester: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 6.1, 17.3 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 3.9, 17.3 Hz), 4.28 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.73 (dt, 1H, J = 4.2, 5.4 Hz), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.82-8.20 (m, 4H), 8.45 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 14.1, 42.3, 61.9, 67.3, 123.6, 126.9, 127.8, 128.6, 128.8, 129.6, 130.2, 132.4, 133.8, 135.8, 173.9, 197.5. IR (neat) 3481, 3058, 2982, 1741, 1681, 1627, 1469, 1369, 1209, 1097, 1045, 859, 824, 749, 477 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273.1127. Found 273.1125.; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.5 mL/min : t_R = 27.0 min (S), t_R = 30.4 min (R).

<実施例 2>

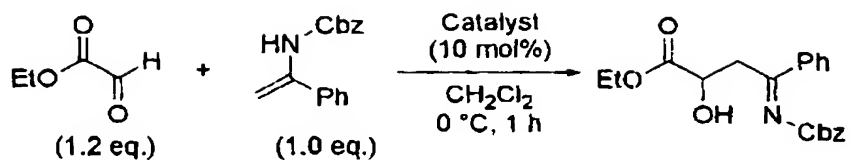
実施例 1 の No. 1-1 エナミドとエチルグリオキシレートを用い、各種のキラルジアミン配位子と $\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ とによりエナミドの求核付加反応を行い、 α -ヒドロキシ- γ -イミノ酸エステルを合成した。

【0045】

その結果を表 4 に示した。

【0046】

【表 4】



entry	metal	ligand	yield (%)	ee (%) ^a
1	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3a	90	35 ^a
2	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3i	94	93
3	$\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3i	94	82
4	$\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	3i	66	78
5	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3j	92	73
6	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3k	52	68
7 ^b	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3i	48	91
8 ^c	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3i	97	93
9 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3i	quant	94
10 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3m	97	81
11 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3n	quant	86
12 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3o	98	95
13 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3p	87	94
14 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3q	93	94
15 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3r	97	96
16 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3s	93	96.5
17 ^d	$\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3t	93	97.0

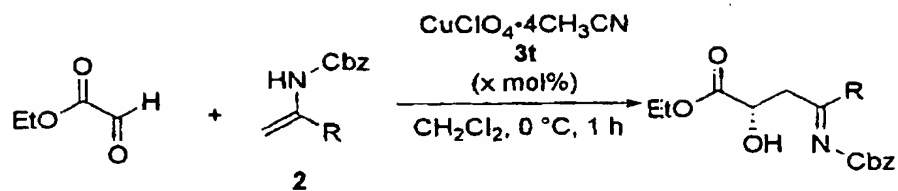
^a The absolute configuration is *S* except in entry 1 (*R*). ^b $-78\text{ }^\circ\text{C}$. ^c Ethyl glyoxylate (1.5 equiv) was used. ^d Ethyl glyoxylate (2.0 equiv) was used.

<実施例 3>

実施例 2 の反応を、各種のエナミドを用い、 $\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ の使用量を変更して行った。その結果を表 5 に示した。キラル銅触媒の濃度が低い場合でも高収率、高 ee % の結果が得られることがわかる。

【0047】

【表 5】



entry	2	$x \text{ (mol\%)}$	yield (%)	ee (%)
1	2a (R = Ph)	10	93	97
2	2a	5	94	96
3	2a	2	96	95
4	2a	1	90	94
5	2b (R = PMP)	10	94	93
6	2c (R = PCP)	10	97	97
7	2d (R = PMP)	10	quant	96
8	2e (R = 2-Nap)	10	91	96

Cbz = Benzyloxycarbonyl. PMP = *p*-Methoxyphenyl.
 PCP = *p*-Chlorophenyl. PMP = *p*-Methylphenyl. 2-Nap
 = 2-Naphthyl.

<実施例 4>

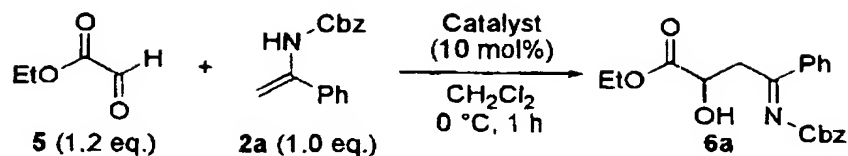
実施例 2 において、銅化合物を $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 他に代えて反応を行った。

【0048】

その結果を表 6 に示した。生成物の絶対立体配置は R であった。

【0049】

【表 6】



entry	metal	ligand	yield (%)	ee (%) ^d
1	Cu(OTf) ₂	3a	93	55
2 ^a	Cu(OTf) ₂	3a	91	54
3 ^b	Cu(OTf) ₂	3a	89	58
4	Cu(OTf) ₂	3b	74	59
5	Cu(OTf) ₂	3c	58	57
6	Cu(OTf) ₂	3d	96	46
7	Cu(OTf) ₂	3e	97	37
8	Cu(OTf) ₂	3h	70	73
9	Cu(OTf) ₂	3i	65	70
10	Cu(OTf) ₂	3j	66	28
11	Cu(OTf) ₂	3k	71	52
12	Cu(OTf) ₂	3l	68	17
13	Cu(OTf) ₂	3v	89	51
14	Cu(OTf) ₂	3w	91	50
15	Cu(OTf) ₂	3x	quant	62
16	Cu(SbF ₆) ₂	3b	77	44

^a Catalyst (30 mol%) was used. ^b -20 °C.

<実施例 5>

実施例 1-1 において、HBr 水溶液による酸処理に代えて以下の処理を行った。

【0050】

すなわち、残渣分に THF (2.0 ml) と MeOH (0.5 ml) の混合液を添加し、-78 °C に冷却した。Et₂BOMe (79 μl, 0.6 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、NaBH₄ (22.7 mg, 0.6 mmol) を添加した。混合液を -78 °C の温度において 2 時間攪拌した。

【0051】

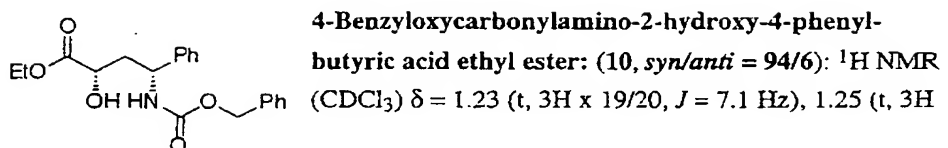
AcOH (0.3 μl) の添加により反応を停止させ、温度を室温とした。

【0052】

次の化合物を、46.5 mg、収率 65% で得た。syn/anti = 94/6 であった。

【0053】

【表 7】



x 1/20, $J = 7.0$ Hz), 1.95-2.40 (m, 2H), 3.33 (brs, 1H x 19/20), 3.51 (brs, 1H x 1/20),
 4.00-4.40 (m, 3H), 4.85-5.20 (m, 3H), 5.52 (d, 1H x 19/20, $J = 7.3$ Hz), 5.96 (d, 1H x
 1/20, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.60 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) *syn*: $\delta = 14.1, 40.3, 52.6,$
 61.8, 66.8, 68.4, 126.4, 127.6, 128.1, 128.4, 128.7, 136.3, 141.4, 155.7, 174.4; *anti*:
 (distinguishable peak) 40.2, 52.4, 67.8, 126.2, 127.4, 141.1, 156.0, 174.3; LRMS
 (FAB) $m/z = 358$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

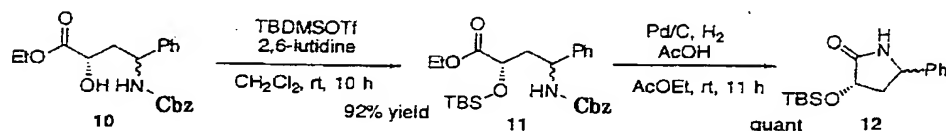
同様にして Et_2O 溶媒中で $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (1 当量) を用いて 3 時間反応させたところ、収率 66%、*syn/anti* = 78/22 の結果が得られた。

<実施例 6>

次の反応式に従って、実施例 5 の生成物より、 γ -ラクタム類 (12) を合成した。

【0054】

【化 12】



1) 前記生成 (10) (31.3 mg、0.088 mmol) の CH_2Cl_2 (0.6 ml) 溶液に、2,6-lutidine (12.0 mg、0.114 mmol) の CH_2Cl_2 (0.2 ml) 溶液と、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート: TBDMSTf (27.8 mg、0.105 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を、 0°C の温度で加えた。

【0055】

反応混合物を室温において 10 時間攪拌した。

【0056】

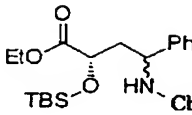
水を添加した後に CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を洗浄、乾燥した後に、溶媒を蒸発させた。粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0057】

次の化合物 (11) を 37.9 mg (収率 92%) 得た。

【0058】

【表 8】


4-Benzyloxycarbonylamino-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-phenyl-butyric acid ethyl ester (11, diastereomer mixture): ^1H NMR (CDCl_3) δ = *syn*: -0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.15-1.27 (m, 3H), 2.00-2.35 (m, 2H), 3.90-4.30 (m, 3H), 4.80-5.15 (m, 3H), 5.50 (brs, 1H), 7.15-7.40 (m, 10 H); *anti*: (distinguishable peak) δ = -0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 5.62 (brd, 1H, J = 7.7 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) *syn*: δ = -5.4, -5.0, 14.0, 18.1, 25.7, 41.0, 52.9, 61.0, 66.6, 70.3, 126.4, 127.4, 128.0, 128.1, 128.4, 128.6, 136.4, 141.8, 155.3, 173.2; *anti*: (distinguishable peak) -5.0, 14.1, 41.8, 52.3, 69.8, 126.0, 127.3, 128.6, 142.2, 155.6, 173.1; IR (neat) 3343, 2940, 1720, 1518, 1254, 1131, 1038, 839, 781, 699 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472.2519. Found 472.2508.

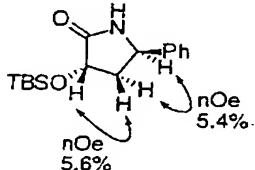
2) 上記生成物 (11) (21.4 mg、0.0454 mmol) の AcOEt (2.0 ml) 溶液に、AcOH (16.8 mg、0.0272 mmol) と、5% Pd/C (9.7 mg、10 mol%) を室温で添加した。雰囲気のアルゴンガスを H_2 ガスにより置換し、11時間攪拌した。

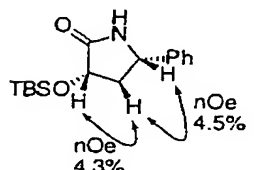
【0059】

次の化合物 (12) (13.4 mg、定量的収率) を得た。ジアステレオマー (12) は、シリカゲルクロマトグラフィーにより分離可能である。

【0060】

【表 9】


(3*S*, 5*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-phenyl-pyrrolidin-2-one (12-major): ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 2.21 (ddd, 1H, J = 5.1, 7.1, 13.2 Hz), 2.46 (ddd, 1H, J = 5.1, 7.5, 13.2 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 5.1, 7.1 Hz), 4.83 (dd, 1H, J = 5.0, 7.5 Hz), 6.02 (brs, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = -5.1, -4.5, 18.3, 25.8, 41.5, 55.1, 69.9, 125.5, 127.9, 129.0, 142.1, 176.3; IR (neat) 3226, 2927, 2892, 2855, 1715, 1496, 1471, 1331, 1253, 1151, 1091, 1028, 963, 880, 839, 780, 699 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 292.1733. Found 292.1733.;


(3*S*, 5*S*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-phenyl-pyrrolidin-2-one (12-minor): ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.15 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.94 (dt, 1H, J = 9.2, 12.6 Hz), 2.75-2.87 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H, J = 7.9, 9.2 Hz), 4.53 (dd, 1H, J = 6.2, 8.6 Hz), 5.76 (brs, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = -5.1, -4.5, 118.3, 25.8, 42.0, 53.9, 70.8, 126.1, 128.2, 128.9, 176.0; IR (neat) 3220, 2936, 2858, 2359, 1717, 1463, 1330, 1247, 1151, 882, 838, 781, 698 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 292.1733. Found 292.1736.;

<実施例 7>

実施例 1 において、前記式 (2) で表わされるエナミドとして表 10 で示した各種のエ

ンカルバメート(enecarbamate)を用いて反応させた。表10には、反応生成物の収率(%)と、syn/anti比、ee(%)を示し、表11には、反応生成物の7-1/7-2、7-3/7-4、7-5/7-6並びに7-7/7-8の同定値を示した。

【0061】

この反応の結果から、E-体からはanti-付加物がZ-体からはsyn-付加物が、高いジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性で得られることが確認された。

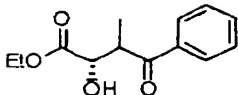
【0062】

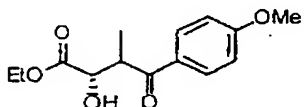
【表10】

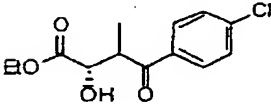
No.	R ²	R ³	R ⁴ ・R ⁵	収率 (%)	Syn/anti	ee (%)
7-1	BnO	Ph	Me, H (E)	83	1/99	98
7-2	BnO	Ph	H, Me (Z)	82	98/2	98
7-3	BnO	4-MeO-Ph	Me, H (E)	96	2/98	98
7-4	BnO	4-MeO-Ph	H, Me (Z)	97	98/2	98
7-5	EtO	4-MeO-Ph	Me, H (E)	82	3/97	96
7-6	EtO	4-MeO-Ph	H, Me (Z)	96	99/1	98
7-7	BnO	4-Cl-C ₆ H ₄	Me, H (E)	85	2/98	98
7-8	BnO	4-Cl-C ₆ H ₄	H, Me (Z)	79	99/1	98

【0063】

【表 11】


(2S)-2-Hydroxy-3-methyl-4-oxo-4-phenyl-butyric acid ethyl ester (syn/anti mixture): ^1H NMR *syn* (CDCl_3) δ = 1.26 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 3.28 (br, 1H), 3.93 (dq, 1H, J = 4.2, 7.0 Hz), 4.25 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.58 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.40-7.65 (m, 3H), 7.90-8.05 (m, 2H); *anti* (CDCl_3) δ = 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.36 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.98 (dq, 1H, J = 4.6, 7.1 Hz), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.39 (dd, 1H, J = 4.6, 8.3 Hz), 7.40-7.65 (m, 3H); ^{13}C NMR *syn* (CDCl_3) δ = 12.1, 14.0, 44.3, 61.9, 71.6, 128.4, 128.7, 133.3, 135.7, 173.1, 201.6; *anti* (CDCl_3) δ = 14.0, 14.1, 44.0, 61.5, 73.1, 128.3, 128.7, 133.4, 135.9, 173.1; IR (neat) *syn* 3480, 3063, 2978, 2936, 1734, 1678, 1596, 1579, 1449, 1369, 1217, 1133, 1062, 1023, 1001, 975, 952, 862, 794, 708; *anti* 3481, 3059, 2981, 2941, 1738, 1685, 1588, 1454, 1372, 1255, 1209, 1144, 1092, 1024, 973, 701 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 237.1127. Found 237.1118; HPLC, Daicel Chiralcel AS + ADH + AD, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.5 mL/min : t_R = 46.7 min (2S, 3S), t_R = 50.6 min (2R, 3R), t_R = 54.3 min (2S, 3R), t_R = 61.9 min (2R, 3S).


(2S)-2-Hydroxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-butyric acid ethyl ester (syn/anti mixture): ^1H NMR *syn* (CDCl_3) δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 3.35 (br, 1H), 3.84-3.96 (m, 4H), 4.27 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.58 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 6.96 (apparent d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.95 (apparent d, 2H, J = 8.8 Hz); *anti* (CDCl_3) δ = 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.36 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 3.75 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.94 (dq, 1H, J = 4.6, 7.3 Hz), 4.15 (apparent dq, 2H, J = 3.2, 7.1 Hz), 4.36 (dd, 1H, J = 4.6, 9.3 Hz), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.90-7.97 (m, 2H); ^{13}C NMR *syn* (CDCl_3) δ = 12.3, 14.0, 43.7, 55.4, 61.8, 71.7, 113.9, 128.5, 130.7, 163.7, 173.1, 200.4; *anti* (CDCl_3) δ = 14.0, 14.6, 43.2, 55.5, 61.4, 73.4, 113.9, 128.7, 130.8, 163.8, 173.2, 201.9; IR (neat) *syn* 3477, 2979, 2935, 2850, 1730, 1670, 1600, 1573, 1510, 1463, 1420, 1308, 1261, 1173, 1125, 1027, 976, 843, 770, 604; *anti* 3478, 2979, 2941, 2843, 1738, 1671, 1599, 1580, 1510, 1457, 1419, 1370, 1308, 1257, 1216, 1172, 1092, 1026, 974, 841 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 267.1232. Found 267.1232; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.2 mL/min : t_R = 60.5 min (2R, 3R), t_R = 65.4 min (2S, 2S), t_R = 75.2 min (2R, 3S), t_R = 78.9 min (2S, 3R).


(2S)-4-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-3-methyl-4-oxo-butyric acid ethyl ester (syn/anti mixture): ^1H NMR *syn* (CDCl_3) δ = 1.26 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 3.27 (brs, 1H), 3.87 (dq, 1H, J = 4.4, 7.0 Hz), 4.25 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.84-7.97 (m, 2H); *anti* (CDCl_3) δ = 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.34 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 3.53 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.91 (dq, 1H, J = 5.0, 7.1 Hz), 4.08-4.24 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H, J = 5.0, 8.2 Hz), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.80-7.95 (m, 2H); ^{13}C NMR *syn* (CDCl_3) δ = 12.1, 14.0, 44.4, 62.0, 71.5, 129.0, 129.8, 134.1, 139.7, 173.1, 200.3; *anti* (CDCl_3) δ = 13.9, 14.0, 44.1, 61.6, 73.0, 129.0, 129.8, 134.3, 139.9, 173.0, 201.8; IR (neat) *syn* 3485, 2982, 2938, 1730, 1682, 1589, 1571, 1488, 1455, 1401, 1217, 1132, 1092, 1013, 977, 843, 758, 692, 533, 478; *anti* 3478, 3092, 2982, 2935, 1738, 1686, 1589, 1455, 1402, 1255, 1208, 1144, 1092, 1022, 976, 842, 751, 527 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 271.0737. Found 271.0745; HPLC, Daicel Chiralcel AS, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 0.5 mL/min : t_R = 15.1 min (2S, 3S), t_R = 16.6 min (2S, 3R), t_R = 21.4 min (2R, 3S), t_R = 23.9 min (2R, 3R).

<実施例 8>

実施例 7 と同様に、表 12 で示した各種のエンカルバメートを用いて反応させた。表 12 には、反応生成物の収率 (%)、*syn*/*anti* 比、*ee* (%) を示し、表 13 には、反応生成物の 8-1/8-2 並びに 8-3/8-4 の同定値を示した。

【0064】

実施例 7 と同様に、E-体からは *anti*-付加物が、Z-体からは *syn*-付加物が、高いジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性で得られることが確認された。

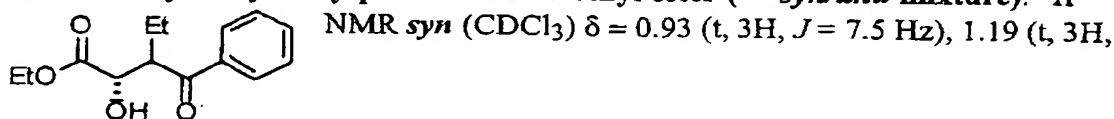
【0065】

【表 12】

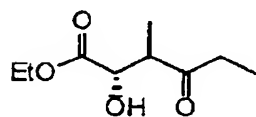
No.	R ²	R ³	R ⁴ ・R ⁵	収率 (%)	Syn/anti	ee (%)
8-1	BnO	Ph	Et, H (E)	90	1/99	98
8-2	BnO	Ph	H, Et (Z)	92	99/1	98
8-3	BnO	Et	Me, H (E)	83	3/97	97
8-4	BnO	Et	H, Me (Z)	89	92/8	98

【0066】

【表 13】

(2*S*)-3-Benzoyl-2-hydroxy-pentanoic acid ethyl ester (*syn/anti* mixture): ¹H

J = 7.1 Hz), 1.70-2.05 (m, 2H), 3.18 (brs, 1H), 3.83 (dt, 1H, *J* = 5.3, 8.3 Hz), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.51 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.90-8.02 (m, 2H); *anti* (CDCl₃) δ = 1.04 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.80-1.95 (m, 2H), 3.70 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.83 (dt, 1H, *J* = 4.2, 7.1 Hz), 4.09 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.43 (dd, 1H, *J* = 4.2, 9.5 Hz), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H); ¹³C NMR *syn* (CDCl₃) δ = 12.0, 13.9, 21.3, 51.2, 61.9, 71.1, 128.3, 128.6, 133.2, 137.0, 173.6, 201.5; *anti* (CDCl₃) δ = 12.0, 13.9, 22.3, 50.1, 61.4, 71.3, 128.3, 128.7, 133.5, 136.6, 173.4, 203.9; IR (neat) *syn* 3477, 2972, 2876, 1738, 1675, 1596, 1447, 1372, 1255, 1220, 1118, 1023, 931, 849, 779, 701; *anti* 3485, 3062, 2966, 2941, 2875, 1738, 1682, 1596, 1579, 1448, 1368, 1268, 1208, 1134, 1100, 1028, 914, 849, 785, 699 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₁₄H₁₉O₄ [M+H]⁺, 251.1283. Found 251.1277.; HPLC, Daicel Chiralcel AS, hexane/*i*PrOH = 4/1, flow rate = 0.5 mL/min: *t*_R = 13.7 min (2*S*, 3*S*), *t*_R = 15.3 min (2*S*, 3*R*), *t*_R = 17.6 min (2*R*, 3*R*), *t*_R = 23.1 min (2*R*, 3*S*).

(2*S*)-2-Hydroxy-3-methyl-4-oxo-hexanoic acid ethyl ester (

syn/anti mixture): ¹H NMR *syn* (C₆D₆) δ = 0.89 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 0.99 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.70 (dq, 1H, *J* = 4.9, 7.2 Hz), 3.39 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.11 (dd, 1H, *J* = 4.9, 6.7 Hz); *anti* (C₆D₆) δ = 0.87 (t, 3H, *J* = 7.1

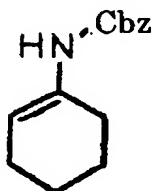
Hz), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.02 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.95-2.22 (m, 2H), 2.65 (dq, 1H, *J* = 4.4, 7.2 Hz), 3.05-3.23 (m, 1H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H); ¹³C NMR *syn* (CDCl₃) δ = 7.58, 12.8, 14.0, 34.6, 49.4, 61.3, 73.0, 173.5, 211.3; *anti* (C₆D₆) δ = 7.7, 11.0, 14.0, 34.0, 49.5, 61.6, 71.7, 173.7, 209.9; IR (neat) *syn* 3484, 2981, 2940, 1739, 1716, 1459, 1409, 1375, 1268, 1209, 1108, 1066, 1025, 975, 862, 808, 748; *anti* 3488, 2981, 2940, 1733, 1716, 1459, 1373, 1218, 1145, 1025, 977, 862, 800, 752 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₉H₁₇O₄ [M+H]⁺, 189.1127. Found 189.1120.;

<実施例 9>

実施例 7 と同様にして、エナミドとして次式

【0067】

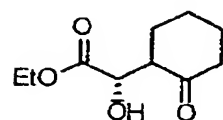
【化13】



のエンカルバメートを用いて反応させた。次表の化合物を、収率 85%、*syn/anti* = 16/84、94 ee (%) で得た。

【0068】

【表 14】



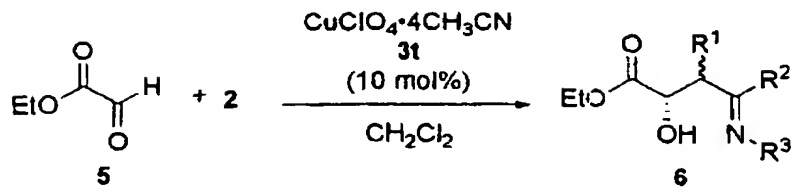
(1S)-Hydroxy-(2-oxo-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester (syn/anti mixture): ^1H NMR *anti* ((1*S*, 1'*R*), tentatively assignment) (C_6D_6) δ = 0.95 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.94-1.20 (m, 2H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.56-1.84 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.35 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 3.2, 7.2 Hz), 4.02 (dq, 2H, J = 1.9, 7.1 Hz); **distinguishable syn peaks** δ = 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.94 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.60 (dd, 1H, J = 3.2, 5.0 Hz); ^{13}C NMR *anti* (CDCl_3) δ = 14.1, 24.8, 26.9, 30.1, 42.0, 53.7, 61.6, 71.1, 173.4, 211.2; **distinguishable syn peaks** δ = 14.2, 24.6, 27.1, 41.9, 53.8, 61.7, 69.2, 173.6, 210.4; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 201.1127. Found 201.1127.;

<実施例 10>

実施例 7 と同様に、表 15 のとおりの、 α -置換基をもつエナミド (2) を用いて反応を行った。その結果も表 15 に示した。

【0069】

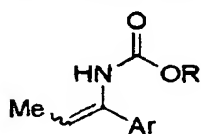
【表 15】



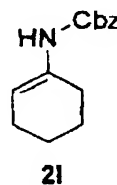
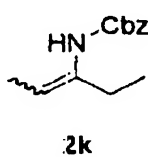
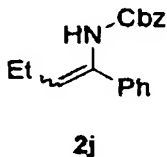
entry	2	product	yield (%) ^a	syn/anti ^b	ee (%) ^c
1	2fE	7f	83	1/99	98
2 ^d	2fE ^e	7f	93	1/99	97
3 ^d	2fE ^f	7f	95	1/99	98
4	2fZ	7f	82	98/2	98
5	2fZ ^e	7f	93	98/2	98
6	2fZ ^f	7f	96	98/2	98
7	2gE	7g	96	2/93	98
8	2gZ	7g	97	98/2	98
9	2hE	7g	82	3/97	96
10	2hZ	7g	96	99/1	98
11	2iE	7i	85	2/98	98
12	2iZ	7i	79	99/1	98
13	2jE ^g	7j	58	1/99	98
14	2jZ	7j	92	99/1	98
15 ^d	2kE	7k	83	3/97 ^h	97
16 ^d	2kZ	7k	89	92/8 ^h	98
17	2l	7l	85	16/84 ^h	94

^a Isolated yield of ketone product. ^b Determined by HPLC. ^c Ee of the major diastereomer, determined by HPLC.

^d -20 °C. ^e 1 mol% of catalyst was used. ^f 0.1 mol% of catalyst was used. ^g 1 (1.0 eq.) and 2 (2.0 eq.) were used. ^h Determined by NMR analysis.



2f: Ar = Ph, R = Bn
 2g: Ar = PMP, R = Bn
 2h: Ar = PMP, R = Et
 2i: Ar = PCP, R = Bn

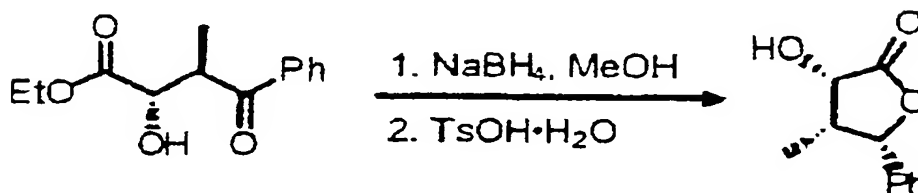


<実施例 11>

実施例 7 で得られた反応生成物より、次の反応式

【0070】

【化14】



に従って、光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ラク톤を合成した。すなわち、反応生成物の anti-体 (45.6 mg, 0.193 mmol) の MeOH (1.0 ml) に NaBH₄ (14.6 mg, 0.39 mmol) を 0 °C に加え、10 分間攪拌した後にアセトンを添加し、さらに 5 分間攪拌した。次いで飽和 NH₄Cl 水性溶液を添加した。

【0071】

CH₂Cl₂で抽出し、乾燥、溶媒蒸発させた後に、そのCH₂Cl₂ (1 ml) 溶液にT
sOH・H₂Oを加え、室温で13.5時間攪拌した。

【0072】

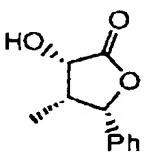
反応混合物に飽和NaHCO₃水溶液を加え、CH₂Cl₂で抽出し、乾燥、溶媒蒸発処理した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物として、上記反応式に示したラクトン化合物とそのe p i-体 (比率: 55/45) を、ジアステレオマー混合物として得た。19.8 mg, 収率53%。

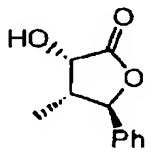
【0073】

生成物の同定値を表16に示した。

【0074】

【表16】

 (3*S*, 4*R*, 5*S*)-3-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-one :
Mp. 150-151 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.65 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz), 2.75 (brs, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 4.79 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 5.57 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 7.4, 41.1, 72.1, 80.2, 125.2, 128.2, 128.6, 135.1, 177.0; IR (neat) 3443, 2963, 1758, 1452, 1414, 1294, 1194, 1148, 1051, 956, 754, 701, 622, 478 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₁₁H₁₃O₃ [M+H]⁺, 193.0865. Found 193.0872.;

 (3*S*, 4*R*, 5*R*)-3-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-one (e*pi*-): ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.22 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 2.62 (tq, 1H, *J* = 5.1, 6.8 Hz), 2.86 (brs, 1H), 4.47 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 5.26 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.20-7.45 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 10.8, 43.2, 69.7, 85.8, 125.3, 128.6, 128.8, 137.7, 176.9; IR (neat) 3430, 3039, 2924, 2857, 1772, 1455, 1275, 1202, 1143, 1093, 986, 889, 805, 742, 702 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₁₁H₁₃O₃ [M+H]⁺, 193.0865. Found 193.0864.;

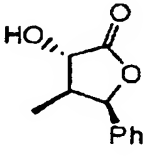
同様にして、実施例7での生成物のs y n-体を原料とすることで、ラクトン化合物とそのe p i-体 (比率: 86/14) を、収率84%で得た。

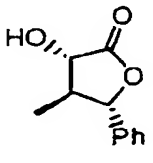
【0075】

生成物の同定値を表17に示した。

【0076】

【表17】

 (3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-one : ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.87 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 2.70-2.92 (m, 1H), 3.18 (brs, 1H), 4.24 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 5.63 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 13.3, 42.1, 72.2, 82.4, 125.7, 128.5, 128.6, 135.5, 177.5; IR (neat) 3362, 2970, 1776, 1455, 1334, 1184, 1145, 1096, 991, 897, 755, 701, 464 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₁₁H₁₃O₃ [M+H]⁺, 193.0865. Found 193.0872.;

 (3*S*, 4*S*, 5*S*)-3-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-one (e*pi*-): ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.24 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 2.41 (tq, 1H, *J* = 6.4, 10.6 Hz), 3.24 (brs, 1H), 4.25 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.87 (d, 1H,

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステル、光学活性 α -ヒドロキシ- γ -アミノ酸エステル等の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なアルデヒド基への求核付加反応方法を提供する。

【解決手段】 アルデヒド化合物のアルデヒド基 ($-CHO$) へのヒドロキシル基 ($-OH$) 生成をともなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させる。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 2 4 9 2 5 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 3 3 6 0 1 1 5]

1. 変更年月日	2 0 0 4 年 4 月 1 日
[変更理由]	名称変更
住 所	埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号
氏 名	独立行政法人科学技術振興機構